

= P. 30.5.96

29

98-082546/08 B05 KITA- 96.05.30  
KITA YG \*JP 09315954-A  
96.05.30 96JP-172745 (97.12.09) A61K 9/08, 9/06, 31/165, 31/65,  
31/71  
Eye tissue cloudiness inhibitor used after operation - comprises  
protein biosynthesis inhibitory antibacterial antibiotic  
C98-027752

Ophthalmic composition administered topically after an eye operation  
for prevention of cloudiness or abnormal refraction comprises protein  
biosynthesis inhibitory antibiotic (I).

USE

The ophthalmic composition is used for treating wounds after  
operations. It prevents cloudiness, abnormal refraction and eyesight  
reduction.

ADVANTAGE

Side effects caused by administration of steroid over a long period  
are prevented.

PREFERRED COMPOSITION

The concentration of the composition is  $> 0.5$  mg/ml, preferably

B(2-Z, 14-N3, 14-N17B) .2

50 mg/ml or 50 mg/g. The amount of one drop of the composition is  
40-50  $\mu$ l and that of ointment is 50 mg. The ophthalmic composition is  
formulated into eye solution or ointment.

(I) is selected from amino glycoside, tetracycline, ~~macrolide~~,  
lincomycin and chloramphenicol.

The ophthalmic operation is cornea abnormal refraction operation,  
cataract operation, intraocular lens transplantation, pterygium  
operation, corneal foreign body elimination, cornea formation  
operation and glaucoma operation.

EXAMPLE

8 White rabbits (2 kg wt.) were divided into two groups (control  
group and sample group) to observe the efficiency and safety of  
macrolide antibiotics during healing of wounds on the cornea caused  
by razor irradiation. The control group was administered with  
ofloxacin antibiotics on the eyes for 3 days and saline three times a  
day for 14 days after razor irradiation, and the sample group was  
administered with lactobionic acid erythromycin ophthalmic solution.

The cloudiness of the cornea was checked after 7 and 15 days,  
JP 09315954-A+

the results showed that cloudiness of the sample group was 1.5,  
significantly low, compared to 3.5 of the control group.  
(4pp137DwgNo.0/0)

unr JP

JP 09315954-A

Best Available Copy

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-315954

(43)公開日 平成9年(1997)12月9日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 9/08	ABL		A 61 K 9/08	ABL V
9/06			9/06	V
31/165			31/165	
31/65			31/65	
31/71	ADZ		31/71	ADZ

審査請求 未請求 請求項の数4 書面 (全4頁)

(21)出願番号	特願平8-172745	(71)出願人	596096272 有限会社キタ 東京都渋谷区本町4丁目4番7-502号
(22)出願日	平成8年(1996)5月30日	(72)発明者	喜多 喜代司 東京都渋谷区本町4丁目4番7-502号

(54)【発明の名称】 眼科手術後の眼組織混濁防止剤。

(57)【要約】

【解決課題】 眼科手術後の患者の治癒過程に於ける眼組織の細胞過形成及びその代謝産物過生成によりその眼組織の不透明化や屈折異常が起こる場合がある。眼組織の創傷治癒過程に於ける眼組織での炎症細胞や眼組織細胞の過形成によるその代謝産物過生成、特にタンパク(コラーゲン)、を抑制し、その眼組織の混濁や屈折異常による視力低下を防止する眼科用組成物を提供すること。

【手段】 タンパク生合成阻害抗腫瘍性抗生物質を有効成分とする、眼科手術後の患者の眼局所に直接投与し、眼組織創傷治癒時の炎症細胞やその眼組織細胞過形成による代謝産物生成、特にタンパク、を抑制し、予後の眼組織の透明性と正常屈折を保ち、視力低下を防止する眼科用組成物。

### 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質を有効成分とした、眼科手術後の眼局所に投与する眼組織の混濁防止や屈折不良防止の為の眼科用組成物。

【請求項 2】 剤型が、点眼液、軟膏、の内のいづれかよりなる請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 3】 タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質がアミノ配糖体系、テトラサイクリン系、マクロライド・リンコマイシン系、クロラムフェニコール系、の内の少なくとも一つを有効成分とする、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 4】 眼科手術が角膜屈折矯正術、白内障手術、眼内レンズ移植術、翼状片手術、角膜異物除去術、角膜移植術、角膜形成術、緑内障手術等の内の少なくとも一つである、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、眼科手術後の眼の期待屈折値と透明性を保つ薬剤に関する。

#### 【0002】

【従来の技術】 抗菌性抗生物質の抗菌作用には、(1) 細胞壁の生合成阻害、(2) 細胞膜の障害、(3) タンパク生合成の阻害、(4) 核酸合成の阻害、等があり、それぞれの抗菌剤が開発されている。その内、タンパク生合成の阻害にはアミノ配糖体系、テトラサイクリン系、マクロライド・リンコマイシン系、クロラムフェニコール系等の抗菌性抗生物質がある。タンパク合成はリボソームと呼ばれる顆粒状オルガネラで行われるが、細菌のリボソームに結合して、mRNA、リボソーム、アミノアシル-tRNAの相互作用を阻害することによってタンパク合成に対し選択性を示す。これはリボソームを構成するタンパクやRNAが細菌と動物で異なることによる。細菌のリボソームは50Sサブユニットと30Sサブユニットで、動物では60Sサブユニットと40Sサブユニットである。マクロライド・リンコマイシン系抗生物質は大きなラクトン環を有し、ラクトン環の員数によって分類され、14員環及び16員環のものがある。グラム陽性菌及びグラム陰性菌の一部に抗菌力を示す。特にブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、淋菌、链球菌、ジフテリア菌、百日咳菌、梅毒トリボネマ、マイコプラズマに有効である。一般的に経口剤として用いられ、血中濃度に比べて極めて高い臓器内濃度が得られる。副作用は高くない。14員環ではエリスロマイシン、オレアンドマイシン、16員環ではスピラマイシン、ロイコマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン等がある。又、化学構造は異なるが作用機序、作用の特徴、耐性菌出現等が類似するので、リンコマイシンとその誘導体のクリンダマイシンもこの群に含めることがある。

【0003】 マクロライド系抗生物質はストレプトマ

イセスから発見された抗生物質で、大きなラクトン環なる分子を特徴としている。エリスロマイシンはそのマクロライド系抗生物質の一つとして知られている。エリスロマイシンは眼科用としてトラコマ病原体、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、淋菌、モラー・アクセンフェルド菌、コッホ・ウィーグス菌等のうち、エリスロマイシン感受性菌による、トラコマ、結膜炎、麦粒腫、眼瞼炎、角膜潰瘍、涙管炎等の感染症に有効であることが知られている。エリスロマイシンの抗菌作用の作用機序はエリスロマイシン感受性菌に対してタンパク合成阻害により静菌的に働く。

【0004】 角膜手術後の患者において、術後より、角膜炎症部位の創傷修復過程にある細胞に過形成が起り、その上、炎症部位に浸潤する好中球の増加や、増加した好中球及び過形成した細胞の代謝産物等により角膜の透明性低下と屈折変動が起こる場合がある。正常な角膜上皮細胞は普通5層程度であるが、外傷が角膜実質に及び複雑な損傷を受けている場合、実質を覆う角膜上皮細胞は約10層にも及ぶ事がある。外傷を受けた角膜細胞は過形成を行い、代謝産物を過剰に産生し、治癒を早める。重層化した上皮細胞はいづれ正常な層となるものの、治癒過程に起こる一過性の上皮細胞重層化やその重層化した細胞や実質細胞の代謝産物により角膜の屈折や透明性に影響を与える。又、角膜手術後にステロイド剤を投与するが、ステロイド緑内障やステロイド白内障が副作用として知られている。受傷角膜の回復手術や角膜に外傷を与える眼科手術として、角膜屈折矯正術、白内障手術、眼内レンズ移植術、翼状片手術、角膜異物除去術、角膜移植術、角膜形成術、緑内障手術等がある。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、眼科手術による損傷組織の混濁や屈折不良を防止するための眼科用組成物を提供することである。眼科手術としては角膜屈折矯正術、白内障手術、眼内レンズ移植術、翼状片手術、角膜異物除去術、角膜移植術、角膜形成術、緑内障手術等が混濁や屈折不良に関与している。混濁や屈折不良に関与している損傷眼組織は特に角膜であり、白内障手術や眼内レンズ移植術であれば、水晶体囊であり、移植された眼内レンズも混濁や屈折不良に関与する。

#### 【0006】

【課題を解決する為の手段】 タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質であるマクロライド系抗生物質は抗菌作用を特徴として広く使用されているが、本発明は、このタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質に炎症細胞に対してタンパク合成阻害効果があることを見出し、眼科手術後の創傷治癒過程における創傷治癒物質である一部のタンパク類の生成を抑制するタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質を有効成分とした眼科用組成物とした。本発明の眼科用組成物を眼科手術による受傷患者の眼局所に直接投与

し、眼組織の透明性と正常屈折を保ち、視機能の低下を防止しようとするものである。眼科手術後の手術部位に浸潤する炎症細胞である好中球、好酸球及び治療過程の組織の細胞過形成に起因する細胞代謝産物過生成による光学的透明性阻害や屈折不良を防止するために眼科用組成物としてタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質をその眼科用組成物の有効成分として使用する。

【0007】 本来、タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質はその菌のタンパク合成に対し選択性を示すが、本発明では発明者が眼科手術後の角膜混濁の原因となる角膜実質内に出現した線維芽細胞のタンパク合成や血管より浸潤・増加した炎症細胞及びそのタンパク合成の抑制に、このタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質が有用であることを動物実験的に見出だした。本発明者は細菌と動物のリボソームが異なることより、タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質が術後の眼組織内のタンパク合成の抑制に働いているとは考えにくかったが、動物による角膜創傷治癒実験を繰り返しても、タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質が術後の眼組織内のタンパク合成の抑制に働いている事を確認する結果となった事より発明に至った。本発明者は動物の線維芽細胞や炎症細胞のリボソームにタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質が結合してタンパク生合成を阻害すると言う機序よりも、これら線維芽細胞や炎症細胞のサイトカインやプロスタグランジン等の媒介物質（ケミカル・メディエイタ）に影響を及ぼし、結果的にタンパク生合成を阻害していると考えた。

【0008】 角膜手術後における角膜混濁の一連の動物実験研究において、突然に全個体の角膜混濁程度が極めて低い症例群が見つかった。その理由の調査の結果、エリスロマイシン抗生物質を投与したときのみ角膜混濁程度が軽く、エリスロマイシンが極めて有用であることが判明し、本眼科用組成物の発明に至った。角膜手術後の患者に於いて、炎症細胞の浸潤や角膜実質に於ける線維芽細胞等の増加は明らかであり、その増加が原因となる術後角膜屈折率変化及び角膜混濁を防ぐために、タンパク生合成阻害抗菌性抗生物質を有効成分とした本発明の眼科用組成物を術後よりその眼に投与し、炎症細胞や炎症状態にある角膜上皮及び実質細胞の過形成によるその代謝産物生成を抑制し、角膜屈折率変化及び角膜混濁による視力低下を予防する。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】 本発明はタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質を、有効成分として配合した眼科用組成物とし、人眼への局所投与として患者の眼組織の光学的透明性や屈折性を正常に保つ事を特徴とした。本発明の眼科用組成物の剤型としては点眼剤や軟膏がよい。濃度としては局所投与でもあり、少なくとも $0.5\text{ mg}/\text{mL}$ 又は $g$ 以上で、 $50\text{ mg}/\text{mL}$ 又は $g$ 程度が良い。点眼時の1滴の量は通常、約 $4.0\text{ }\mu\text{L}$ である。軟膏の塗布量は通常、約 $50\text{ mg}$ である。

【0010】 本発明は剤型として点眼剤や軟膏とするのが最も好ましいが、眼科用薬物送達システムであるリボソーム、マイクロスフェア、ゲル状蛋白質、コラーゲン、治療用ソフトコントакトレンズのいずれかにタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質を包埋或いは接着した眼科用組成物としても良い。本発明はタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質をポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、コラーゲン溶液類の内の少なくとも一つに混合し、粘性眼科用溶液として使える。

【0011】 角膜手術である角膜切除或いは切開手術後の患者に於いて、術後角膜実質上に角膜上皮細胞が伸展し、実質上の欠如している上皮の再生が数日で行われる。しかし一旦上皮再生が行われるもの、角膜切除辺縁部や実質が複雑に切除されている場所では上皮細胞及び実質細胞の過形成や細胞活性亢進が見られる。そこではそれら角膜上皮細胞や実質細胞の代謝産物による瘢痕形成により牽引が起こり、角膜屈折不良及び混濁による視力低下が起こる。これを防ぐためステロイド剤が主に使われているが、副作用としてステロイド眼内障やステロイド白内障の惹起が予想され、ステロイド剤の使用を回避する傾向にある。本発明のタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質の患者への点眼により、角膜切除或いは切開手術後の炎症部位での炎症細胞、角膜上皮細胞、実質細胞等に対するタンパク合成抑制により、角膜屈折不良及び混濁による視力低下が防げる。

【0012】 本発明は人眼球角膜や水晶体囊の透明性が、好中球や好酸球等の炎症細胞、或いは、損傷組織細胞の過形成やその過剰な代謝産物で損なわれる場合、炎症細胞や損傷組織修復過程の細胞過形成の代謝産物であるタンパク類の生成を抑制する為にタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質配合の眼科用組成物をその眼に投与する事により角膜や水晶体囊の透明性を維持する。コラーゲンはタンパクより成っており、損傷組織である角膜や水晶体囊にはコラーゲンが生成され、そのコラーゲンの異常構築や機械的な牽引により白濁や屈折異常が起こる。

【0013】 以下製剤例及び試験例により本発明を更に詳細に説明する。尚、種々あるタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質の中でマクロライド系抗生物質が最も副作用が少ないと考えられたのでエリスロマイシンにて製剤例及び試験例を示す。

【製剤例1】 マクロライド系抗生物質、ラクトビオン酸エリスロマイシン、 $50\text{ mg}$ 、を眼科用生理緩衝液、 $10\text{ mL}$ 、を溶剤として希釈し、ラクトビオン酸エリスロマイシン濃度が $5\text{ mg}/\text{mL}$ の水溶液の眼科用組成物を製造した。

【製剤例2】 マクロライド系抗生物質、ラクトビオン酸エリスロマイシン、 $50\text{ mg}$ 、を $10\text{ g}$ の親水性ワセリン（3%—コレステロール、3%—ステアリルアルコール、8%—白ろう、8.6%—白色ワセリン）にて混合

溶解し、ラクトビオ酸エリスロマイシン濃度が 5 mg / g の軟膏の眼科用組成物を製造した。

#### 【0014】

【試験例】 角膜手術後の創傷治癒過程におけるタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質であるマクロライド系抗生物質の有効性、安全性を試験した。実験には家兎を使用した。

【実験例】 日本在来白色家兎、体重 2 kg、8 羽を使用した。麻酔下にて、エキシマ・レーザー機器（サミット社、米国製）により右眼角膜中央部にレーザー照射した。レーザー照射は表面切除（PTK）モードにて、エネルギー密度 16.5 mJ/cm<sup>2</sup>、切除率 0.25 μm/パルス、300 発、切除面直径 4.5 mm とした。レーザー照射処置した 8 羽の被験動物は無作為に 1 群 4 羽の 2 群に群分けし、それぞれ薬剤投与群、対照群とした。また、対照群の兎に処置当日には軟膏の、及び術後 3 日間オフロキサシンの抗生剤（タリビッド、参天製薬株式会社）を点眼投与した。レーザー照射直後から、薬剤投与群には製剤例 1 のラクトビオ酸エリスロマイシン点眼液を、また、対照群には眼科用生理緩衝液を 1 回約 40 μl、1 日 3 回、14 日間、それぞれの兎の右眼に点眼投与した。レーザー照射後、7、15 日後に細隙灯顕微鏡にて観察した 8 眼の角膜所見に基づき角膜の混濁程度を判定した。判定方法は、辺縁部と中央部における角膜混濁なし（0）から完全な白濁（4）までのスコアとした。対照群においてレーザー照射領域全体におよそ均一の白濁が見られた。薬剤投与群でも混濁は認められたものの、その程度、平均スコア、は対照群 3.5 に対して薬剤投与群 1.5 となり、対照群の約半分で、有意に低かった。この実験例 1 において兎の屠殺後に眼

球を摘出し、角膜を組織学的に比較検討した結果では特に被照射部全域のコラーゲン及び酸性ムコ多糖類の分布は薬剤投与群では対照群より有意に少なく、細隙灯顕微鏡観察所見と一致した。このことは、本発明によるラクトビオ酸エリスロマイシンよりなる眼科用組成物の投与により、角膜混濁や角膜屈折異常を軽減すると同時に、エキシマ・レーザー角膜切除術後の角膜混濁や屈折矯正不足等を理由とする患者への再手術を回避出来る旨の利点をもたらす。

【0015】 実験例に於いてラクトビオ酸エリスロマイシンによると思われる角膜混濁、結膜の充血、前房中のフィブリン析出、眼内炎、眼圧上昇等の副作用は見られなかった。本発明によるタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質であるラクトビオ酸エリスロマイシンの眼局所への投与は炎症状態で損傷組織修復過程にある炎症細胞や眼組織の代謝産物過生成、特にタンパク（コラーゲン）及び酸性ムコ多糖類、を抑制することが確認された。上記試験結果は、本発明の眼科用組成物が人においても有効であり且つ安全である事を示している。

#### 【0016】

【発明の効果】 本発明のタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質の眼局所への投与は、眼科手術後の創傷治癒時に応用できる。本発明のタンパク生合成阻害抗菌性抗生物質の眼科手術後の眼局所への投与で、抗菌作用はもとより、外傷を受けた炎症状態にある眼組織への炎症細胞や眼組織細胞のタンパク生成を抑制し、その眼組織の混濁や屈折不良を防止でき、患者の視力の低下が予防できる。従来より眼科手術後のステロイド長期点眼投与で問題となっている副作用が回避出来る。